

**NGHIÊN CỨU SÀNG LỌC TÁC DỤNG ĐỘC TRÊN MỘT SỐ
DÒNG TẾ BÀO UNG THƯ CỦA 30 MẪU DƯỢC LIỆU
KẾT HỢP VỚI TRAIL**

**Phạm Thị Nguyệt Hằng¹*, Nguyễn Thị Phương¹, Đỗ Thị Phương¹,
Phí Thị Xuyên¹, Nguyễn Thị Lập², Nguyễn Minh Khởi¹**

¹*Viện Dược liệu, ²Đại học Dược Hà Nội*

**Email: pnhang2004@yahoo.com*

(Nhận bài ngày 25 tháng 7 năm 2013)

Tóm tắt

Phối tử gây chết tế bào theo chương trình (TRAIL) là một thành viên của đại gia đình hoại tử u gây chết bào theo chương trình một cách chọn lọc đối với nhiều tế bào khối u nhưng lại không ảnh hưởng đến các tế bào thường. Sự kết hợp giữa thuốc y học cổ truyền và TRAIL có thể hứa hẹn một liệu pháp điều trị ung thư. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá tác dụng độc tế bào khi dùng kết hợp TRAIL với 30 cao chiết dược liệu và chất phân lập trên 4 dòng tế bào ung thư, bao gồm: ung thư gan (Hep-G2), ung thư vú (MDA MB231), ung thư từ cung (Hela), và ung thư dạ dày (NCI-N87). Kết quả nghiên cứu được trình bày cụ thể trong phần kết quả và thảo luận.

Từ khóa: *TRAIL, Hep-G2, MDA MB231, Hela, NCI-N87, 30 cao chiết dược liệu và chất phân lập.*

Summary

**Screening Cytotoxic Effect of 30 Plant Extracts and Compounds in Combination with TRAIL
on some Cancer Cell Lines**

Tumor necrosis factor (TNF) related apoptosis - inducing ligand (TRAIL) is a member of the TNF superfamily that selectively induces apoptosis of a variety of tumor cells but no effect in most normal cells. The combined treatment of traditional medicine with TRAIL might be promising as a new cancer therapy. So nowadays, screening compounds that combine to TRAIL to treat human cancer is necessary. In this study, we evaluated the cytotoxic effect of 30 plant extracts and compounds in combination with TRAIL on 4 cancer cell lines (MDA MD231, NCI-N87, Hep-G2 and Hela). The results are displayed in the result and discussion part.

Keywords: *TRAIL, Hep-G2, MDA MB231, Hela, NCI-N87, 30 plant extracts and compounds.*

1. Đặt vấn đề

Phối tử gây chết tế bào theo chương trình (tumor necrosis factor related-apoptosis inducing ligand - TRAIL) là một thành viên của đại gia đình hoại tử u (TNF- tumor necrosis factor) gây chết tế bào theo chương trình và tiêu diệt tế bào ung thư một cách đặc hiệu nhưng có rất ít hoặc không có tác dụng phụ trên phần lớn những tế bào thường [12]. Có 5

receptor có khả năng nhận dạng TRAIL, trong đó có 2 receptor là DR4 (TRAIL-R1) và DR5 (TRAIL-R2) tham gia vào cơ chế gây chết tế bào theo chương trình (apoptosis) nhờ kết hợp với TRAIL [5].

Tuy nhiên, việc ứng dụng TRAIL trong điều trị ung thư là rất hạn chế vì rất nhiều khối u của người, đặc biệt là một số khối u ác tính có khả năng chống lại sự chết tế bào

theo chương trình gây bởi TRAIL một cách hoàn toàn hoặc một phần. Lý do tại sao các tế bào ung thư có thể kháng TRAIL cho đến nay vẫn chưa được hiểu rõ, nhưng có nhiều bằng chứng khoa học chứng minh do sự đột biến của các receptor gây chết; hoặc do quá biểu hiện của cFLIP, một chất ức chế caspase-8; hoặc chất ức chế liên kết X của quá trình apoptosis (XIAP); Bcl-xL; survivin; Mcl-1; và sự hoạt hóa NF-B (nuclear factor-B activation). Những tác nhân trên có thể điều hòa một số cơ chế kháng TRAIL [11].

Việc kết hợp TRAIL với các phương pháp hóa trị liệu ung thư hoặc xạ trị có tác dụng kích thích gây độc tế bào khối u một cách đặc hiệu, tuy nhiên liệu pháp điều trị này dẫn đến độc không chỉ đối với những tế bào ác tính mà còn diệt luôn cả tế bào lành [13]. Do đó, việc nghiên cứu để tìm ra những chất an toàn, có hiệu quả để làm cho TRAIL có tác dụng điều trị ung thư đang được sự quan tâm của rất nhiều nhà khoa học trên thế giới. Chất có nguồn gốc tự nhiên hoặc các dẫn xuất chính là ứng cử viên tiềm năng trong liệu pháp điều trị này.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá tác dụng độc của TRAIL kết hợp với một số được liệu trên các dòng tế bào ung thư gan (Hep-G2), ung thư vú (MBA MD231), ung thư cổ tử cung (Hela), và ung thư dạ dày (NCI-N87); so sánh với tác dụng độc tế bào của những được liệu này khi không được kết hợp với TRAIL.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1 Nguyên vật liệu thí nghiệm

- Vật liệu nghiên cứu: các dạng cao chiết của được liệu và một số chất tinh khiết được cung cấp bởi Khoa Hóa Thực vật và Khoa Phân tích tiêu chuẩn, Viện Dược liệu.

- Các dòng tế bào ung thư: Nghiên cứu được tiến hành trên 4 dòng tế bào ung thư, bao gồm: ung thư gan (Hep-G2), ung thư vú (MDA MB231), ung thư tử cung (Hela), và

ung thư dạ dày (NCI-N87) được cung cấp bởi Khoa Dược, Trường Đại học Chosun, Hàn Quốc.

- Hóa chất: MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) môi trường DMEM, huyết thanh thai bò (fetal bovin serum), trypsin (Invitrogen, Mỹ); Adriamycin (Sigma, Mỹ), Human TRAIL (Peprotech, Mỹ), và các hóa chất khác...

- Máy móc thiết bị: máy đọc ELISA của hãng Thermo Labsystems (Đức), kính hiển vi soi ngược của hãng Canzese (Đức), máy ly tâm ngang của hãng Becman Counter (Mỹ), và các máy móc khác...

2.2. Phương pháp tiến hành

- Nuôi cấy tế bào: Các dòng tế bào được lưu giữ trong nitơ lỏng, đánh thức và duy trì trong môi trường DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) có bổ sung huyết thanh thai bò 10%, dung dịch kháng sinh và kháng nấm 1% (penicillin 50,000 units/L và streptomycin 50 mg/L). Tế bào được nuôi cấy cho phát triển tới mức khoảng 70%, thay môi trường sạch, tế bào này được dùng làm thí nghiệm.

- Chuẩn bị mẫu thí nghiệm: Hòa mẫu thí nghiệm vào dung dịch DMSO 100% sao cho nồng độ gốc của các mẫu là 10 mg/ml. Tiếp theo pha mẫu nghiên cứu thành thang nồng độ phù hợp để có thể tính được giá trị IC_{50} đối với từng mẫu nghiên cứu. Nồng độ của mẫu nghiên cứu được dùng theo tiêu chuẩn sàng lọc thuốc chống ung thư có nguồn gốc được liệu của Teicher 1997 [6]. Adriamycin được sử dụng làm chứng dương. Dung dịch DMSO 0,1% được sử dụng làm chứng âm.

- Thử thuốc: thêm vào các giếng của đĩa 96 giếng một lượng tế bào thích hợp với từng dòng tế bào đã được hoạt hóa (khoảng $4-8 \times 10^3$ tế bào/ giếng). Các tế bào được nuôi trong môi trường ở 37°C và 5% CO_2 trong 24 giờ. Sau 24 giờ nuôi cấy, thêm vào mỗi giếng thuốc thử và thuốc chuẩn ở các nồng

độ khác nhau. Mỗi nồng độ được lặp lại ở 3 giếng và ủ trong tủ nuôi cấy 15 phút. Tiếp theo, thêm TRAIL vào mỗi giếng và ủ 24 giờ ở điều kiện 37°C, 5% CO₂ và 95% độ ẩm. Tác dụng độc tế bào của mẫu thử trong điều kiện không có TRAIL cũng sẽ được đánh giá. Sau 24 giờ nuôi cấy và ủ thuốc, thêm một lượng dung dịch MTT (5mg/ml) vào mỗi giếng của đĩa nuôi cấy và ủ 37°C trong 3 giờ để MTT được chuyển hóa. Loại bỏ môi trường trong các giếng của đĩa nuôi cấy và hoàn trả formazan (sản phẩm chuyển hóa MTT) bằng dung dịch DMSO. Lắc kỹ để formazan có thể tan hoàn toàn. Cuối cùng, đọc mật độ quang ở bước sóng 540 nm. Mật độ quang sẽ phản ánh số lượng tế bào sống sót.

- % tế bào sống sau khi đã xử lý thuốc so với chứng trắng được tính theo công thức như sau:

$$\% \text{ tế bào sống} = [\text{OD}_{540} \text{ của tế bào được xử lý}] / [\text{OD}_{540} \text{ của tế bào không được xử lý thuốc}] \times 100\%$$

$$\% \text{ ức chế} = 100 - \% \text{ tế bào sống}$$

- Cách tính giá trị IC₅₀: Giá trị IC₅₀ được tính bằng phân tích hồi quy không tuyến tính

của đường cong đáp ứng liều tương ứng, sử dụng phần mềm Exell.

3. Kết quả và bàn luận

TRAIL là một thành viên của gia đình TNF đóng vai trò quan trọng trong miễn dịch, chống viêm, biệt hóa, điều khiển sự tăng sinh, apoptosis của tế bào. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng TRAIL ở nồng độ 50 ng/ml để đánh giá tác dụng độc tế bào của TRAIL kết hợp với cao chiết dược liệu hoặc chất được phân lập từ dược liệu trên 4 dòng tế bào ung thư, bao gồm MDA MB231, NCI-N87, Hep-G2 và Hela. Việc lựa chọn nồng độ TRAIL này được áp dụng theo phương pháp đang được triển khai tại Khoa của Giáo sư Ikuo Saiki, Đại học Toyama. Nhìn chung, ở nồng độ này, TRAIL có tác dụng diệt khoảng 10 - 30% đối với 4 dòng tế bào ung thư kể trên. Đối với các mẫu thử chúng tôi đánh giá sàng lọc tác dụng độc tế bào ở nồng độ 100 µg/ml. Những mẫu nghiên cứu nào có khả năng diệt tế bào ≥ 50% ở nồng độ 100 µg/ml sẽ được nghiên cứu tiếp để tìm giá trị IC₅₀. Song song tiến hành nghiên cứu tác dụng độc của mẫu thử kết hợp với TRAIL.

Bảng 1. Danh sách các mẫu thử tác dụng ức chế 4 dòng tế bào ung thư

Mẫu	Tên khoa học	Tên Việt Nam	Bộ phận dùng	Dạng mẫu
1	<i>Ageratum conyzoides</i> L.	Ngũ sắc	Toàn cây	Cao chiết ethanol 96°
2	<i>Scoparia dulcis</i> L.	Cam thảo đất	Phần trên mặt đất	Cao chiết ethanol 96°
3	<i>Alocasia macrorrhizos</i> (L.) G.Don	Ráy	Thân rễ	Cao chiết ethanol 96°
4	<i>Callerya speciosa</i> Champ.ex Benth	Cát sâm	Củ	Cao chiết ethanol 96°
5	<i>Tabernaemontana bufalina</i> (Lour)	Lài trâu chái	Phần trên mặt đất	Cao chiết ethanol 96°
6	<i>Melastoma candidum</i> D.Don	Mua bà	Trên mặt đất	Cao chiết ethanol 90°
7	<i>Melastoma candidum</i> D.Don	Mua bà	Trên mặt đất	Cận ethyl-acetat
8	<i>Wikstroemia indica</i> (L.) C. A. Mey.	Niệt gió	Cành lá	Cao chiết ethanol 90°
9	Daphnoretin	Daphnoretin	Cành lá	Hoạt chất từ cây niệt gió
10	<i>Reynoutria japonica</i> Houtt.	Cốt khí củ	Thân rễ	Căn n- butanol
11	<i>Reynoutria japonica</i> Houtt.	Cốt khí củ	Thân rễ	Căn ethyl-acetat
12	Piceid	Piceid	Thân rễ	Hoạt chất từ cốt khí củ
13	Emodin	Emodin	Thân rễ	Hoạt chất từ cốt khí củ
14	<i>Litchi sinensis</i> Sonn.	Cây vải	Hạt	Cao chiết ethanol 50°

15	<i>Adenosma indianum</i> (Lour.) Merr.	Bồ bồ	Phần trên mặt đất	Cao chiết ethanol 90°
16	<i>Colchicum autumnale</i>	Bà chó	Vỏ thân	Cao chiết ethanol 96°
17	<i>Garcinia mangostana</i> L.	Mãng cụt	Vỏ quả	Cao chiết ethanol 96°
18	<i>Kalanchoe pinnata</i> (Lam.K.) Pers	Cây lá bỏng	Lá	Cao chiết ethanol 96°
19	<i>Parthenium hysterophorus</i> L.	Cúc liên chi đại	Toàn cây	Cao chiết ethanol 96°
20	<i>Ampelopsis cantoniensis</i> Planch.	Chè dây	Phần trên mặt đất	Cao chiết ethanol 90°
21	<i>Paramignya trimera</i> (Oliv.) Guillaum	Xáo tam phân	Thân	Phân đoạn ethyl-acetat
22	<i>Paramignya trimera</i> (Oliv.) Guillaum	Xáo tam phân	Thân	Phân đoạn n-hexan
23	<i>Paramignya trimera</i> (Oliv.) Guillaum	Xáo tam phân	Thân	Cao chiết methanol
24	<i>Siegesbeckia orientalis</i> L.	Hy thiêm	Trên mặt đất	Cao nước
25	<i>Carica papaya</i> L.	Đu đủ	Lá	Cao chiết ethanol 90°
26	<i>Schisandra chinensis</i> Baill.	Ngũ vị tử nam	Hạt	Cần n-hexan
27	<i>Schisandra chinensis</i> Baill.	Ngũ vị tử nam	Hạt	Cần ethyl-acetat
28	Chưa xác định tên khoa học	Đinh râu		Cao nước
29	<i>Hypericum perforatum</i> L.	Ban di thực	Phần trên mặt đất	Cao chiết ethanol 96°
30	Hypericin	Hypericin	Phần trên mặt đất	Hoạt chất ban đầu di thực

Bảng 2. Tác dụng ức chế của các mẫu thử trên 4 dòng tế bào ung thư khi có (T+) hoặc không có mặt TRAIL (T-)

Mẫu	MDA MB231				NCI				HepG2				Hela			
	% sống		IC50		% sống		IC50		% sống		IC50		% sống		IC50	
	T-	T+	T-	T+	T-	T+	T-	T+	T-	T+	T-	T+	T-	T+	T-	T+
DMSO 0,1%	100	100	-	-	100	100	-	-	100	100	-	-	100	100	-	-
Adriamycin (10 µg/ml)	38,5	40,4	5,6	0,1	55,2	38,2	5,3	0,3	67,9	43,4	3,1	1,1	45,2	55,2	nd	nd
1	79,6	56,6			89,1	93,5			99,4	92,3						
2	46,1	46,9	>50,0	>50,0	94,3	94			95,9	98,3						
3	86,2	59,6			92,8	91,3			86,6	94,9						
4	132,9	107,8			99,1	98,7			131,4	105,0			109,2	93,3		
5	58,4	43,6	>100	30	86,5	71,8			114,5	64,3			87,4	54,2		
6	82,2	168,3			101,7	98,5			119,8	104,3			90,3	99,0		
7	61,4	68,2			110,5	112,7			115,8	159,3			112,2	103,2		
8	85,1	63,9			126,9	88,5			108,2	95,9			119,0	151,1		
9	66,2	63,4			90,8	87,7			79,7	125,5			88,8	94,6		
10	109,4	116,7			127,8	125,4			105,6	80,6			122,4	142,6		
11	108,8	88,7			65,2	76,7			107,3	84,9			70,6	76,9		
12	39,2	43,4	15	4,5	37,9	45,1	>50,0	>50,0	67,7	56,8			53,4	80,1		
13	111,6	52,6			45,1	40,8	89,3	74,6	131,1	92,1			73,2	66,9		
14	119,1	112,8			125,6	109,8			131,4	93,4			119,1	117,1		
15	48,2	37,2	94,5	30,7	59,2	60,2			90,0	72,0			59,5	68,6		
16	22,4	39	58	35,1	79,6	45,4	>100	48,1	120,5	67,3			64,3	18,4		
17	59,9	103,5			29,6	26,4	24,2	17,6	26,0	27,2	46,6	39,4	12,9	10,4	*	40
18	46,6	154,7	>100		120,4	71,9			93,3	85,0			73,8	64,7		
19	51,5	46,5	>100	25,7	89,5	51,2			99,7	86,4			62,9	105,5		

20	49	52,3	49,4	30,7	121,0	86,2			126,8	172,8			100,3	110,9		
21	52,4	42,2			66,8	35,7	>100	88,215	91,8	61,4			28,4	40,3	90,2	>100
22	37,8	54,7	33,9	10,7	28,7	29,4	61,5	58,5	28,7	27,7	61,5	53,9	22,9	16,0	24,4	14,3
23	36,7	41,1	59,8	59,5	24,6	22,1	89,6	83,5	40,0	36,5	89,6	75,1	27,2	39,4		
24	118,3	110,2			174,0	122,2			123,7	93,7			107,8	100,6		
25	110	96,4			94,0	62,5			118,0	97,1			90,2	94,3		
26	35	37	>50	>50	52,3	62,7			52,3	59,1			34,1	48,4	>50,0	>50,0
27	120,1	95,7			90,7	96,6			96,2	69,3			113,2	66,8		
28	80,4	73,2			97,8	102,8			91,6	90,5			115,6	94,0		
29	85,9	64,4			55,1	60,1			107,4	118,1			83,0	61,0		
30	44,7	46,4	6	6,7	34,0	32,2	14,5	13,8	32,0	32,7	22,9	19,2	33,4	23,3	19,9	33,3

Chú thích: *: không tuân theo quy luật nồng độ. Nđ: chưa xác định được

Các kết quả nghiên cứu đã được trình bày trong Bảng 2 cho thấy:

- Đối với dòng tế bào ung thư MDA MB231: Trong 30 mẫu nghiên cứu, có 5 mẫu bao gồm: Piceid phân lập từ cốt khí củ (*Reynoutria japonica* Houtt.) (mẫu 12); bồ bồ (*Adenosma indianum* (Lour.) Merr.) (mẫu 15); bả chó (*Colchicum autumnale*) (mẫu 16); chè dây (*Ampelopsis cantoniensis* Planch. (mẫu 20) và phân đoạn *n*-hexan của xáo tam phân (*Paramignya trimera* (Oliv.) Guillam) (mẫu 22)) có tác dụng ức chế tế bào ung thư với $IC_{50} < 100 \mu\text{g/ml}$ và khi kết hợp với TRAIL thì tác dụng ức chế tế bào tăng lên rõ rệt (IC_{50} giảm và đều $< 50 \mu\text{g/ml}$). Đặc biệt, có 2 mẫu gồm: lá châu đất (*Tabernaemontana bufalina* (Lour.) (mẫu 5) và cúc liên chi đại (*Parthenium hysterophorus* L.) (mẫu 19) có tác dụng ức chế tế bào ung thư rất yếu ($IC_{50} > 100 \mu\text{g/ml}$) nhưng khi kết hợp với TRAIL thì tác dụng diệt tế bào được tăng lên đáng kể ($IC_{50} = 30 \mu\text{g/ml}$ và $25,7 \mu\text{g/ml}$). Mẫu 23 cũng cho thấy tác dụng độc tế bào được tăng lên khi kết hợp với TRAIL. Mẫu 30 (hypericin, chất phân lập từ cây ban di thực *Hypericum perforatum* L.) có tác dụng ức chế tế bào ung thư rất tốt ($IC_{50} = 6 \mu\text{g/ml}$) nhưng không làm tăng tác dụng khi phối hợp với TRAIL. Các mẫu nghiên cứu còn lại không có tác dụng diệt tế bào khi thử một mình cũng như khi phối hợp với TRAIL.

- Đối với dòng tế bào ung thư NCI-N87: Cao chiết măng cụt (mẫu 17 (*Garcinia mangostana* L.) và hypericin (chất phân lập từ cây ban di thực *Hypericum perforatum* L.) (mẫu số 30) có tác dụng diệt tế bào ung thư tốt ($IC_{50} = 24,2 \mu\text{g/ml}$ và $14,5 \mu\text{g/ml}$) nhưng tác dụng tăng không đáng kể khi phối hợp với TRAIL. Tác dụng tăng rõ rệt nhất được thể hiện ở cao chiết cây bả chó (*Colchicum autumnale*, mẫu số 16), từ tác dụng rất yếu khi thử riêng ($IC_{50} > 100 \mu\text{g/ml}$) nhưng khi kết hợp với TRAIL thì tác dụng diệt tế bào được tăng lên rõ rệt với $IC_{50} = 48,1 \mu\text{g/ml}$. Các mẫu 13, 21, 22, 23 khi kết hợp với TRAIL cũng làm tăng tác dụng độc tế bào. Các mẫu nghiên cứu còn lại không có tác dụng diệt tế bào khi thử một mình cũng như khi phối hợp với TRAIL.

- Đối với dòng tế bào ung thư Hep-G2: Cao chiết măng cụt và hypericin cũng thể hiện tác dụng tương tự như với dòng tế bào ung thư NCI-N87 (có tác dụng diệt tế bào ung thư tương đối tốt ($IC_{50} < 50 \mu\text{g/ml}$) nhưng tác dụng tăng không đáng kể khi phối hợp với TRAIL. Với mẫu 22 và 23 khi kết hợp với TRAIL cũng làm tăng tác dụng độc tế bào. Các mẫu nghiên cứu còn lại không có tác dụng hoặc tác dụng rất yếu khi thử một mình cũng như khi phối hợp với TRAIL.

- Đối với dòng tế bào ung thư Hela: Cao chiết măng cụt (mẫu 17) và phân đoạn *n*-

hexan xáo tam phân (mẫu 22) có tác dụng diệt tế bào tăng lên đáng kể khi phối hợp với TRAIL. Hypericin (mẫu số 30) có tác dụng diệt tế bào ung thư tốt ($IC_{50} = 19,9 \mu\text{g/ml}$) nhưng tác dụng không tăng khi phối hợp với TRAIL. Các mẫu nghiên cứu còn lại không có tác dụng hoặc tác dụng rất yếu khi thử một mình cũng như khi phối hợp với TRAIL.

Đối với chất đối chứng Adriamicin, tác dụng độc tế bào đã được tăng lên đáng kể khi kết hợp với TRAIL trên 3 dòng tế bào MDA MB231, NCI N87 và Hep-G2.

Thời gian gần đây có rất nhiều thông tin về xáo tam phân cho rằng có tác dụng điều trị bách bệnh, đặc biệt là tác dụng chống ung thư. Những nghiên cứu bước đầu của Viện Dược liệu cho thấy, mặc dù xáo tam phân có tác dụng độc trên một số dòng tế bào ung thư như ung thư gan HepG2, ung thư cổ tử cung Hela, ung thư vú MDA MB231, tuy nhiên giá trị IC_{50} lại cao, tác dụng không mạnh [1]. Trong nghiên cứu này, kết quả đã cho thấy khi kết hợp giữa TRAIL và phân đoạn *n*-hexan cao chiết xáo tam phân, tác dụng độc trên dòng tế bào MDA MB231 đã tăng lên đáng kể. Đây là một kết quả mới, cần được nghiên cứu sâu hơn để khẳng định giá trị thực của cây thuốc này trong liệu pháp điều trị ung thư.

Theo kinh nghiệm dân gian, cốt khí củ được dùng trong chữa phong thấp tê bại, đau nhức gân xương, kinh nguyệt bế tắc, đái rất và buốt, mụn nhọt, lở, ngứa, viêm họng...[1]. Nhiều công trình nghiên cứu đã chứng minh cốt khí củ có tác dụng chống viêm, chống oxy hóa, kháng khuẩn, hạ cholesterol, giảm nguy cơ xơ vữa động mạch, các bệnh về tim mạch...[8] [9] [10]. Cốt khí củ cũng có tác dụng phòng ngừa ung thư, đặc biệt ung thư vú, buồng trứng, tử cung, ung thư tuyến tiền liệt...[6]. Hoạt chất resveratrol được thủy

phân từ Piceid có tác dụng chống ung thư, đặc biệt trên ung thư vú [3]. Nghiên cứu của chúng tôi đã chỉ ra tác dụng độc trên dòng tế bào ung thư vú của Piceid tăng mạnh khi kết hợp với TRAIL.

Chất Hypericin được phân lập từ cây ban di thực có tác dụng độc tế bào trên cả 4 dòng tế bào ung thư kể trên, đặc biệt trên tế bào MBA MD231. Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với các nhiều nghiên cứu trên thế giới về tác dụng chống ung thư của chất này [4] [7]. Tuy nhiên, khi kết hợp TRAIL và hypericin, tác dụng độc tế bào không thay đổi trên dòng tế bào MDA MB231. Nhưng hypericin lại có tác dụng độc mạnh hơn khi kết hợp với TRAIL trên dòng tế bào NCI N87 và HepG2.

4. Kết luận

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy khi kết hợp với TRAIL làm tăng hiệu quả gây độc của một số dược liệu trên các dòng tế bào ung thư MDA MB231, NCI N87, Hep-G2 và Hela. Các dược liệu có tác dụng này bao gồm: Cao chiết từ lái châu đất, bồ bồ, bà chó, măng cụt, cây lá bông, cúc liên chi đại, xáo tam phân, chất Piceid và Emodin phân lập từ cốt khí củ, hypericin phân lập từ cây ban di thực. Đáng chú ý phải kể đến việc kết hợp điều trị TRAIL với cao chiết phân đoạn *n*-hexan từ xáo tam phân và chất Piceid phân lập từ cốt khí củ có tác dụng độc tương đối mạnh trên dòng tế bào ung thư vú MBA MD231 với giá trị IC_{50} giảm từ 15,0 $\mu\text{g/ml}$ xuống 4,5 $\mu\text{g/ml}$ (đối với chất Piceid) và 33,9 $\mu\text{g/ml}$ xuống 10,7 $\mu\text{g/ml}$ (đối với cao chiết phân đoạn *n*-hexan xáo tam phân).

Lời cảm ơn: Nhóm tác giả xin trân thành cảm ơn Khoa Phân tích Tiêu chuẩn và Khoa Hóa Thực vật, Viện Dược liệu đã cung cấp mẫu cao chiết và chất phân lập từ dược liệu để thực hiện công trình nghiên cứu này.

1. Nguyễn Minh Khởi, Phạm Thị Nguyệt Hằng, Đỗ Thị Phương (2013), Nghiên cứu độc tính cấp, tác dụng bảo vệ gan và tác dụng gây độc tế bào ung thư của xáo tam phân. *Tạp chí Dược liệu* số 1, 14-20.
2. Viện Dược Liệu (2004), *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, Tập 1, trang 531.
3. Aggarwal BB, Bhardwaj A, Aggarwal RS, Seeram NP, Shishodia S, Takada Y (2004), "Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies", *Anticancer research*, 24(5A):2783-2840.
4. Agostinis P, Vantieghe A, Merlevede W, de Witte PA (2002), "Hypericin in cancer treatment: more light on the way", *The international journal of biochemistry and cell biology*, 34(3), 221-241.
5. Bhardwaj, A., and Aggarwal, B. B. (2003), Receptor-mediated choreography of life and death, *J. Clin. Immunol.* 23, 317-332.
6. Feng L, Zhang LF, Yan T, Jin J, Tao WY (2006), "Studies on active substance of anticancer effect in *Polygonum cuspidatum*", *Journal of Chinese medicinal materials*, 29(7), 689-691.
7. Ferenc P, Solár P, Kleban J, Mikes J, Fedorocko P (2010), "Down-regulation of Bcl-2 and Akt induced by combination of photoactivated hypericin and genistein in human breast cancer cells", *Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology*, 98(1), 25-34.
8. Ghanim H, Sia CL, Abuaysheh S, Korzeniewski K, Patnaik P et al (2010), "An anti-inflammatory and reactive oxygen species suppressive effects of an extract of *Polygonum cuspidatum* containing resveratrol", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(9), E1-8.
9. Han JH, Koh W, Lee HJ, Lee EO et al (2012), "Analgesic and anti-inflammatory effects of ethyl acetate fraction of *Polygonum cuspidatum* in experimental animals", *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 34(2), 191-195.
10. Hsu CY, Chan YP, Chang J (2007), "Antioxidant activity of extract from *Polygonum cuspidatum*", *Biological research*, 40(1), 13-21.
11. Sung B, Park B, Yadav VR, Aggarwal BB. (2010), "Celastrol, a triterpene, enhances TRAIL-induced apoptosis through the down-regulation of cell survival proteins and up-regulation of death receptors", *J Biol Chem*, 285(15), 11498-11507.
12. Wiley, S. R., Schooley, K., Smolak, P. J., Din, W. S., Huang, C. P., Nicholl, J. K., Sutherland, G. R., Smith, T. D., Rauch, C., and Smith, C. A. (1995), "Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis", *Immunity* 3(6), 673-682.
13. Zhang Z, Ye T, Cai X, Yang J, Lu W, Hu C, Wang Z, Wang X, Cao P. (2013), "5,7-Dihydroxyflavone Enhances the Apoptosis-Inducing Potential of TRAIL in Human Tumor Cells via Regulation of Apoptosis-Related Proteins", *Evid Based Complement Alternat Med*, Article ID 434709, 13 pages.

Tạp chí Dược liệu, tập 18, số 4/2013 (Trang 213 - 220)

THÀNH PHẦN HÓA HỌC CỦA QUẢ NÚC NÁC

Phương Thiện Thương¹*, Lê Xuân Thủy², Nguyễn Minh Khởi¹

¹Khoa Hóa phân tích – Tiêu chuẩn, Viện Dược liệu

²Trung tâm Kiểm nghiệm thuốc Sơn La

*Email: phuongthienthuong@yahoo.com

(Nhận bài ngày 29 tháng 7 năm 2013)

Tóm tắt

Từ dịch chiết methanol quả núc nác, đã phân lập được sáu chất (1-6). Bằng phân tích phổ (UV, IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, MS), kết hợp với tính chất lý hóa đã xác định các chất lần lượt là acid ursolic (1), baicalein (2), chrysin (3), oroxylin A (4), luteolin (5), và apigenin (6). Kết quả cho biết các thành phần chính trong quả núc nác là các flavonon, trong đó chất có hàm lượng lớn nhất là chrysin. Lần đầu tiên luteolin được tìm thấy có trong cây núc nác.

Từ khóa: Núc nác, thành phần hóa học, Acid ursolic, Flavon, Luteolin.